



Lacayo NJ. Leukemia 2002;16:920-7.	etoposide + ciclosporine  AML= acute myeloideleukemi e  * dosering etop. empirisch al 40% verlaagd	Resultaten etoposide in groep 1 resp. 2: - afname klaring van 3.8 naar 1.1 l/h/m <sup>2</sup> (met 71%) - toename AUC van 66 naar 97 mg.h/l (met 47%, gecorri-geerd voor dosisreductie*) en toename t1/2 van 3.5 naar 6.9 uur (met 97%). Regime: 36 kinderen met AML, verdeeld over 2 groepen: groep 1 (n=14): geen ciclosporine, wel etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> /dag iv voor 5 dagen, mitoxantron en cytarabine groep 2 (n=22): ciclosporine (oplaad 10 mg/kg, dan 30 mg/kg/dag continue infuus voor 98 uur), direct na oplaaddosis start etoposide* 60 mg/m <sup>2</sup> /dag iv 5 dagen en mitoxantron.  Kinetische studie bij 36 van de 201 patiënten: grote interindividuele variatie in klaring en AUC etoposide. Tevens hyperbilirubine (graad 3-4 NCI-CTC) bij 35% in groep 2, maar in de gehele studiepoulatie (n=201) dezelfde mate van hyperbilirubine. → Werkgroep Oncolytica Interacties: geen probleem dat de groepen verschillen (groep 1 geen ciclo-sporine, tevens mitoxantron en cytarabine; groep 2 wel ciclosporine, tevens mitoxantron).	3A
SPCVepesidcapsule	etoposide + ciclosporine	hoge doseringen ciclosporine (spiegels > 2000 ng/ml) hebben bij oraaletoposide geleid tot een toename van de etoposide blootstelling (AUC) van 80%. De totale klaring daalde met 38% tovetoposide alleen.	1A

NCI-CTC	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
leukocyten	3x10 <sup>9</sup> /l	3-2x10 <sup>9</sup> /l	2-1x10 <sup>9</sup> /l	< 1x10 <sup>9</sup> /l	dood

Overig	Stof	Effect
SPC Vepesid capsule	etoposide + ciclosporine	hoge doseringen ciclosporine (spiegels > 2000 ng/ml) hebben bij oraal etoposide geleid tot een toename van de etoposide blootstelling (AUC) van 1.8x. De totale klaring daalde met 38% tov etoposide alleen. → GIC: deze passage moet ook in SPC Vepesid iv komen, is weggefallen.
SPC Etoposide Sandoz (iv)	etoposide + ciclosporine	gelijktijdig toedienen van etoposide en HD-ciclosporine kan de concentratie van etoposide en het risico van ongewenste effecten verhogen. Waarschijnlijk vanwege verminderde klaring en een verhoogd distributievolumen, wanneer de concentratie van ciclosporine in het serum 2.000 ng/ml overschrijdt. De etoposide dosis moet bij gelijktijdige HD- ciclosporine infusie met 50% gereduceerd worden.
Kloke O. KlinWochenschr. 1985;63:1081-2.	etoposide + ciclosporine	patiënt met acute T-lymfocyt leukemie reageert steeds korter op behandeling en wordt refractair voor plaatjesinfusie; daarom ciclosporine toegevoegd aan etoposide: perifere leukocyten 46x10 <sup>9</sup> /l 12 uur vóór ciclosporine, >100x10 <sup>9</sup> /l 12 uur na ciclosporine, etoposide erbij, daarna snelle afname met 2 logs. Ciclosporine gestaakt wegens bijwerkingen nier. Beenmerg 'schoon' na deze therapie, maar koorts, longinfiltraten, hyperbilirubinemie en verwardheid. Patiënt overlijdt aan respiratoire insufficiëntie tgv infectie. →Werkgroep Oncolytica Interacties: ciclosporine is gebruikt om etoposide te boosten, geen onderbouwing voor interactie.

Maia RC. Clin Lab Haem 1997;19:215-7.	etoposide + ciclosporine	patiënt (CML): etoposide-infusie en ciclosporine-infusie, totaal 3 kuren. Het aantal blasten daalde onder de 3%; bij behandeling zonder ciclosporine bleef het aantal blasten >50%. Geen toename aantal bijwerkingen, muv hyperbilirubinemie. Auteurs: combinatie geeft niet meer bijwerkingen, terwijl het synergistische effect van de combinatie wel invloed had op de klinische toestand van de patiënt. →Werkgroep Oncolytica Interacties: alleen in de kinderoncologie wordt ciclosporine wel toegepast als "multidrugresistance modulator", verder niet. Ciclosporine is gebruikt om etoposide te boosten, geen onderbouwing voor interactie.
Theis JGW. Int J ClinPharmacolTher 1998;36:61-66.	etoposide + ciclosporine	studie waarbij gekeken is naar de combinatie van chemotherapie (oa. etoposide) en ciclosporine bij kinderen op o.a. de hematologische toxiciteit. → GIC: studie niet meegenomen in score vanwege onduidelijkheid resultaten, artikel droeg niet veel bij aan totale score interactie.
Kawashiro T. J PharmacolExpTher 1998;286:1294-300.	etoposide + ciclosporine	in vitro in humane levermicrosomen: CYP3A4-remmers / substraten (oa. ciclosporine) remmen etoposide-3-methylering (belangrijkste metabole route van etoposide) in een concentratie-afhankelijke manier. Combinatie zorgt voor toename etoposide spiegels.
Carcel-Trullols J. Can Chemo Pharmacol 2004;54:153-60.	etoposide + ciclosporine	ratten: toename spiegel en t1/2 etoposide bij gelijktijdig gebruik ciclosporine.

### Opmerkingen

Hansten: 'adjustments to etoposide dose may be necessary.'

Stockley: 'An established interaction.'

SPC Toposin (iv) Sandimmune/Neoral/Ciclosporine: geen melding mogelijke interactie.

Pubmed: verder geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	3 oktober 2007